

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 小児重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation を目指した筋芽細胞シートの実践
(英語) Myoblast Sheet Implantation as Bridge to Transplantation in pediatric DCM Patients with Severe Heart Failure

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科 教授 澤 芳樹
所属 役職 氏名： (英語) Professor Yoshiki SAWA, Graduate School of Medicine, Osaka University

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

小児拡張型心筋症に対する筋芽細胞シート移植に関する医師主導治験を実施した。

対象は18歳以下の拡張型心筋症で、標準的内科治療、外科治療を施しても左室駆出率が35%以下となるような治療抵抗性の心不全を有する患者。主要評価項目を本治療の安全性評価、副次評価項目として、心機能改善効果を評価することとした。

2016年4月1日より医師主導治験を開始。同年6月に1例目の被験者登録を行った。拡張型心筋症16歳の男児で、同月に骨格筋採取を行い、8月に細胞シート移植治療を実施した。治験実施期間中に、治療に関連する重篤な有害事象は認められず、本治療法の安全性は示唆された。細胞シート移植後プロトコルに沿って6ヶ月のフォローアップを行なったが、左室駆出率の改善を認めており、有効性も示唆される結果となった。

2016年10月2例目の被験者登録を実施。10歳拡張型心筋症の女児。11月に骨格筋採取を実施した。骨格筋採取後、細胞培養並びにシート作成の工程には問題なく、規定基準を満たす細胞シート作成が実施可能であった。2017年1月に細胞シート移植実施を予定していたが、プロトコルに沿って細胞シート移植前検査を実施。その中で、原疾患の増悪が疑われ、それに伴う肺高血圧の進行が認められたために、継続して細胞シート移植を実施することは安全性を確保する上でリスクが高いと判断し、本被験者に対する治療継続を中止とした。

2016年11月3例目の被験者登録を実施。2歳拡張型心筋症の女児で心臓移植待機中の患者。同月に骨格筋採取を実施した。前被験者同様に、細胞シート作成工程には問題なく、経過中の有害事象は認められなかった。2017年2月に骨格筋細胞シート移植を予定していたが、1月に脳死下臓器提供があり、心臓移植手術を行ったために、細胞シート移植治療は実施しなかった。

治験における本治療の実施症例数は未だに少数ではあるが、現時点では本治療に伴う重篤な有害事象は発生しておらず、安全に試験を実施することが可能であると判断しており、引き続き被験者選定を行い、本治験を継続し、早期に薬事承認申請を目指す。

英文

Doctor initiated clinical trial for approval started in April, 2016. Pediatric patients with severe heart failure due to dilated cardiomyopathy will be enrolled as candidate for the clinical study. Inclusion criterion are following; patient under 18years old, left ventricular function below 35% of ejection fraction under standard medical and surgical treatments, and patient with severe heart failure symptoms.

Primary endpoint of this study is to prove its safety, and secondary endpoint is to demonstrate its efficacy including improving effect on cardiac function.

In June, 2016, the first patient, a 16-year-old boy with dilated cardiomyopathy, was enrolled to the clinical study. Skeletal muscle was harvested from gastrocnemius muscle and myoblast sheets were successfully manufactured. In August, they were implanted to surface of left ventricle through left thoracotomy. It has been approximately half year since the surgery, during follow up, no significant adverse events have been detected. The cardiac function has been improving since myoblast sheet implantation.

Another patient, a 10-year-old girl with dilated cardiomyopathy, was also enrolled to the study. Skeletal muscle was harvested and myoblast sheets were produced without any problems. However, during waiting time for surgery of myoblast sheet implantation, the cardiac function had been deteriorated. And it was considered to be too high-risk to complete the protocol, implanting myoblast sheet through left thoracotomy under general anesthesia. The protocol treatment for the patient was discontinued.

The other patient, a 2-year-old girl with dilated cardiomyopathy who has been listed on heart transplant candidates, was also enrolled to the clinical trial. Skeletal muscle was safely harvested. However, the patient fortunately underwent heart transplantation before scheduled operation of myoblast sheet implantation. The protocol was discontinued at the time.

Number of patients who were enrolled to the clinical trial for approval is still small, but so far, any significant adverse events have not been seen and this study can be expected to be continued safely. We will continue to seek candidates who will be enrolled to the study.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
- (4) 特許出願